

03.09.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年11月 7日

出願番号
Application Number: 特願2002-323623

[ST. 10/C]: [JP 2002-323623]

出願人
Applicant(s): 花王株式会社

REC'D 23 OCT 2003

WIPO

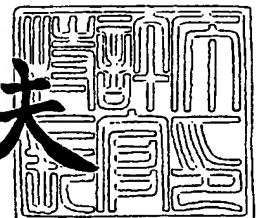
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月10日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P05121411

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 35/78

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花 2-1-3 花王株式会社研究所内

【氏名】 新井 陽一

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花 2-1-3 花王株式会社研究所内

【氏名】 渡辺 卓也

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花 2-1-3 花王株式会社研究所内

【氏名】 塩屋 靖

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花 2-1-3 花王株式会社研究所内

【氏名】 高橋 宏和

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

【氏名】 鈴木 淳

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

【氏名】 落合 龍史

【特許出願人】

【識別番号】 000000918

【氏名又は名称】 花王株式会社

【代理人】

【識別番号】 110000084

【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

【代表者】 有賀 三幸

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 血液流動性改善剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 カフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする血液流動性改善剤。

【請求項 2】 有効成分がカフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩を含む植物抽出物である請求項 1 記載の血液流動性改善剤。

【請求項 3】 カフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする血行促進剤。

【請求項 4】 有効成分がカフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩を含む植物抽出物である請求項 3 記載の血行促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、血液流動性改善剤及び血行促進剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

血液の循環は、人体組織に酸素及び栄養素の供給と老廃物の排泄役割に関与し重要な働きを有する。

【0003】

近年、職場環境は、コンピューターをはじめとする情報機器の導入により、長時間同一姿勢を維持した環境が多くなってきた。その結果、肩、腰、足等の局所筋肉の緊張に伴う血行障害により、肩こり、頭痛、腰痛、むくみ、全身倦怠感、ストレス等の日常的な疲労・不調を感じる人が増加している。

【0004】

また、食生活面では、内臓脂肪型肥満が問題となっている。内臓型肥満体質に於いては、脂質代謝異常、耐糖能障害、血糖値上昇及び高血圧症などが付随して発生する傾向が強いことが知られている。このうちどれか1つでも進行していくと生活習慣病・動脈硬化になりやすい。生活習慣病者の血液組成は、血液中の

総コレステロール値、LDLコレステロール値、中性脂肪値が高く、HDLコレステロール値が低い状態である。また、血液のレオロジー的特性を見ると、粘度が上がってくる。血液の流動性は、血液の循環をスムーズにするために重要な因子であるが、高血糖、高脂血などの生活習慣病により、血液流動性低下が進行し、更に、血栓形成等の循環障害が懸念される。

【0005】

従来、血液の流動性を向上させる成分としては、コラーゲンペプチド（特許文献1参照）、センダングサ属植物、特にピデンス・ピローサ又はその成分（特許文献2参照）、 γ -リノレン酸単独又は γ -リノレン酸と脂溶性抗酸化剤（特許文献3参照）、ジラゼプ、その酸付加塩（特許文献4参照）、ヒドロキシメチルフルフラール誘導体（特許文献5参照）、エストロゲンアゴニスト（特許文献6参照）、醸造酢（特許文献7参照）、桑葉、梅仁、梅肉、紫蘇葉等の素材（特許文献8参照）、プラスミン及びプラスミノゲン活性化剤（特許文献9参照）、ヒアルロン酸（特許文献10参照）、イチョウ葉中の一成分であるピロバリド（特許文献11参照）などが知られている。

【0006】

【特許文献1】

特開2002-121148号公報

【特許文献2】

特開2002-205954号公報

【特許文献3】

特開2000-302677号公報

【特許文献4】

特開平11-92382号公報

【特許文献5】

特開平11-228561号公報

【特許文献6】

特開平10-7564号公報

【特許文献7】

特開平 10-28567 号公報

【特許文献 8】

特開平 10-127253 号公報

【特許文献 9】

特開平 8-40931 号公報

【特許文献 10】

特開平 8-53356 号公報

【特許文献 11】

特開平 7-53371 号公報

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、現状において血液の流動性改善及び／又は血行促進のための医薬品は、有効性に関しては満足できるものが多い反面、少なからず存在する止血しにくい等の副作用のため患者にかかる負担が大きい。また、血液流動性改善を有するといわれる食品あるいはその有効成分に関しても、その有効性には必ずしも満足できるものではなく、また血液流動性の効果が発現されるまでに長期間を要するものが多い。従って本発明は、血液流動性作用及び血行促進作用が高く、かつ、安全性に優れ、日常的な摂取にも負担にならない血液流動性剤及び血行促進剤を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

そこで本発明者は、長期的に服用又は摂取することができる安全性の高い成分の中から血液流動性及び／又は血行促進効果を有する成分を見出すべく種々検討した結果、生コーヒー抽出物に多く含まれているカフェイルキナ酸類が優れた血液流動性を改善すると共に血行促進剤として有用であることを見出した。また、本発明の素材は、医薬品で認められるような副作用はほとんどなく、日常生活において摂取が容易であることから健康食品や医薬品として有用であることを見出した。

【0009】

すなわち、本発明は、カフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする血液流動改善剤及び血行促進剤を提供するものである。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明で用いるカフェイルキナ酸類は、これを含有する天然物、特に植物から抽出することも、化学合成により工業的に製造することもできる。

【0011】

本発明におけるカフェイルキナ酸類には、立体異性体が存在し、本発明では、純粋な立体異性体又はそれらの混合物を用いることができる。本発明におけるカフェイルキナ酸類には、具体的には、3-カフェイルキナ酸（クロロゲン酸）、4-カフェイルキナ酸、5-カフェイルキナ酸、3, 4-ジカフェイルキナ酸、3, 5-ジカフェイルキナ酸、4, 5-ジカフェイルキナ酸、3-フェルリルキナ酸、4-フェルリルキナ酸、5-フェルリルキナ酸及び3-フェルリル-4-カフェイルキナ酸等が含まれる。

【0012】

カフェイルキナ酸類は、塩にすることにより水溶性を向上させ、生理学的有効性を増大させることができる。これらの塩としては、薬学的に許容される塩であれば好ましい。このような塩形成用の塩基物質としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物；水酸化アンモニウム等の無機塩基、アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸；モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等の有機塩基が用いられるが、特にアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物が好ましい。本発明においては、これらの塩を調製してから、その他の成分からなる組成物中に添加したものでよいし、カフェイルキナ酸類と塩形成成分とを別々に該組成物中に添加して、この中で塩を形成せしめたものでよい。

【0013】

カフェイルキナ酸類を含有する天然物抽出物、特に植物抽出物としては、例えば、コーヒー、キャベツ、レタス、アーチチョーク、トマト、ナス、ジャガイモ

、ニンジン、リンゴ、ナシ、プラム、モモ、アプリコット、チェリー、ヒマワリ、モロヘイヤ、カンショなどのカフェイルキナ酸類を多く含む植物から抽出したものが好ましい。

【0014】

具体的には、生コーヒー抽出物としては、長谷川香料(株)「フレーバーフォルダー」、リンゴ抽出物としては、ニッカウキスキー(株)「アップルフェノン」、ヒマワリ種抽出物としては、大日本インキ化学工業(株)「ヘリアント」などが挙げられる。

【0015】

植物抽出物中のカフェイルキナ酸類の含有量としては、1～100重量%、更に、3～50重量%、特に、20～40重量%が、血液流動改善作用及び血行促進作用の点から好ましい。

【0016】

血液の流動特性は、循環の受動的因子として、特に微小循環において重要になる。例えば、毛細血管、細小動静脈では、赤血球変形能、白血球粘着能、血小板凝集能といった血液細胞の力学的特性が血液レオロジーを支配する主要因子であり、それらの異常による微小循環障害は多くの疾患の原因と病態を構成するものと推定される。

血液流動性改善剤の測定方法としては、マイクロチャネル法(Kikuchi, Y., Sato, K., Ohki H and Kaneko T.: "Optically accessible microchannels formed in a single-crystal silicon substrate for studies of blood rheology." Microvasc. Res. 44, 226-240 (1992))、レーザー回折法(Manno S., Takakuwa Y., Nagao K., Mohandas N.: "Modulation of erythrocyte membrane mechanical function by beta-spectrin phosphorylation and dephosphorylation." J. Biol. Chem. 270(10), 5659-5665 (1995))、フィルター法(Oonishi T., Sakashita K., Uyesaka N.: "Regulation of red blood cell filterability by Ca^{2+} influx and cAMP-mediated signaling pathways." Am. J. Physiol. 273(6), C1828-1834 (1997))、マイクロピペット法(Discher D.E., Mohandas N.: "Kinematics of red cell aspiration by fluorescence-imaged microdeformation." Biophys J. 71

(4)1680-1694(1996)) が挙げられる。

このなかで、特に、マイクロチャネル法は最も汎用されている方法である。

【0017】

本発明品の血液流動性改善剤の対象としては、全血通過時間が10秒～1000秒の人が対象となる。

【0018】

本発明に用いるカフェイルキナ酸類の成人（体重60kg）1日あたりの有効投与量は、1日に0.5～5000mgとすることが好ましく、特に30～500mgとすることが好ましい。

【0019】

本発明の血液流動性改善剤又は血行促進剤を医薬品として用いる場合、上記有効成分に薬学的に許容される担体を添加して、経口用又は非経口用の組成物とすることができる。

経口用組成物としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、散剤、カプセル剤（硬カプセル剤及び軟カプセル剤を含む）、トローチ剤、チュアブル剤、サプリメント等の固形状製剤あるいは粉末状製剤等などが挙げられる。またこれらの製剤は、サプリメント等の食品として用いてもよい。

これらの製剤中のカフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩の含有量は、0.1～80重量%、特に20～60重量%が好ましい。

本発明の血液流動性改善剤又は血行促進剤を食品として用いる場合、当該食品の形態としては、前記製剤の他、有効成分の他に慣用の食品添加物を加えた飲料、醤油、牛乳、ヨーグルト、味噌等の液状又は乳状又はペースト状の食品；ゼリー、グミ等の半固形状食品；クッキー、ガム、豆腐等の形態が挙げられる。

液状、乳状又はペースト状の食品又は半固形状食品中のカフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩の含有量は、0.01～5重量%、特に0.05～1重量%が好ましい。

また、非経口用組成物としては、注射剤などの静脈内投与製剤、坐剤、皮膚外用剤などが挙げられる。

【0020】

本発明の血液流動性改善剤及び血行促進剤は、安全性に優れ、健常者が日常、飲食しても何ら問題なく、錠剤、顆粒剤等のサプリメントの形態や、種々の飲料の形態、各種食品の形態、特に特定保健用食品の形態で用いてもよい。

【0021】

【実施例】

試験例（血液流動性評価）

i) 実験材料及び方法

(a) 使用動物

6週齢の脳卒中易発性高血圧ラット（SHRSP/Izm、オス）を1週間以上馴化したのちに試験を開始した。ラットはすべて温度20～26℃、湿度40～70%、照明時間12時間（午前6時～午後6時）の条件下で飼育した。

(b) 投与方法及び投与量

実施例、比較例の検体を8週齢から1日1回、28日間反復投与した。投与方法は経口投与とし、金属製経口ゾンデを取り付けたポリプロピレン製ディスプレイ注射筒を用いて強制投与した。実施例はクロロゲン酸（シグマケミカル社）を50mg/kg/日、比較例は注射用水（大塚製薬）を使用した。実験例の媒体は、注射用水とした。

飼料は、入荷から群分けまでは、固形飼料（CRF-1、オリエンタル酵母工業（株））を、群分け後は固形飼料（SP（0.4%食塩含有飼料）、オリエンタル酵母工業（株））を自由摂取させた。飲料水は、入荷から群分けまでは、水道水を、群分け後は1%食塩水を自由摂取させた。

(c) 試験方法

検体を28日間反復投与終了後、予め抗凝固剤であるヘパリン350μL（全血に対し5%添加）を注入したベノジェクトII 真空採血管7mL（テルモ社）に採血した。採血後に、すばやく混合して血液測定サンプルとした。測定装置は、細胞マイクロレオロジー測定装置（MC-FAN：日立原町電子工業社）を使用した。装置は、毛細血管のモデルとなる微小流路のアレイを組み込み、一定の圧力差の下で、血液細胞の流れ特性を測定するものである。毛細血管モデルは、シリコン単結晶基板に7μmの微小流路を加工したものをを用いた。

測定は、まず生理食塩水 100 μL が 20 cm 水柱の圧力差下で毛細血管モデルを通過する時間を測定した（測定値は補正に使用）。次に血液測定サンプル 100 μL の通過時間（秒）を計測した。計測は、10 μL ごとに行った。顕微鏡により、血液測定サンプルの毛細血管モデルの通過及び赤血球変形能と血小板凝集能を観察した。通過時間を血液流動性の指標とし、通過時間が短いほど流動性が高いと判定した。

【0022】

ii) 結果

表 1 から明らかなように、実験例（クロロゲン酸投与群）は比較例（コントロール）に比べ明らかに血液流動性が高く、血液流動性の改善が認められた。

【0023】

【表 1】

血液通過量 μL	通過時間（秒）	
	実験例	比較例
10	4.87	5.46
20	9.67	10.59
30	14.31	15.64
40	19.34	20.73
50	24.59	26.10
60	30.03	32.24
70	35.90	37.93
80	41.65	43.70
90	47.58	49.90
100	53.38	56.34

【0024】

実施例 1 飲料

【0025】

【表 2】

原料	配合量（重量％）
クロロゲン酸	0.2
クエン酸	0.1
アスコルビン酸	0.1
香料	0.1
水	99.5
計	100.0

【0026】

この組成の飲料は、風味も良く美味であった。また、血液流動性改善効果も認められた。

【0027】

実施例 2 飲料

【0028】

【表 3】

原料	配合量（重量％）
クロロゲン酸	0.1
烏龍茶	99.9
計	100.0

【0029】

この組成の飲料は、風味も良く美味であった。また、血液流動性改善効果も認められた。

【0030】

実施例 3 錠剤

【0031】

【表 4】

原料	配合量 (重量%)
コーンスターチ	40.1
結晶性セルロース	40.9
カルボキシメチルセルロース	5.0
アスコルビン酸	0.01
無水ケイ酸	0.5
オリーブ油	4.49
クエン酸	5.0
クロロゲン酸	4.0
計	100.0

【0032】

上記組成からなる錠剤を製造した。

【0033】

実施例 4 軟カプセル剤皮組成

【0034】

【表 5】

原料	配合量 (重量%)
ゼラチン	70.00
グリセリン	22.90
パラオキシ安息香酸メチル	0.15
パラオキシ安息香酸プロピル	0.51
水	6.44
計	100.00

【0035】

上記組成からなる軟カプセル剤皮（オーバル型、重さ 150mg）の中に大豆油 450mg とクロロゲン酸 20mg を定法により充填し、軟カプセル剤を製造した。

【0036】

実施例 5 菓子

【0037】

【表6】

原料	配合量 (重量%)
菜種油	15
コーンスターチ	15
小麦粉	44.8
バター	5
フラクトース	14
クロロゲン酸	0.2
食塩	0.5
重曹	0.5
水	5
計	100

【0038】

上記組成よりなるクッキーを焼成した。

【0039】

実施例6 飲料

【0040】

【表7】

原料	配合量 (重量%)
生コーヒー豆抽出物	0.2
クエン酸	0.1
アスコルビン酸	0.1
香料	0.1
水	99.5
計	100.0

【0041】

クロロゲン酸が30重量%含有する生コーヒー豆抽出物を使用したため、飲料中にクロロゲン酸は0.06重量%含まれる。

【0042】

実施例 7 飲料

【0043】

【表 8】

原料	配合量 (重量%)
リンゴ抽出物	0.2
クエン酸	0.2
アスコルビン酸	0.1
香料	0.1
水	99.4
計	100.0

【0044】

クロロゲン酸が50重量%含有するリンゴ抽出物を使用したため、飲料中にクロロゲン酸は0.1重量%含まれる。

【0045】

実施例 8 飲料

【0046】

【表 9】

原料	配合量 (重量%)
ヒマワリ抽出物	0.4
クエン酸	0.2
アスコルビン酸	0.2
香料	0.1
水	99.1
計	100.0

【0047】

クロロゲン酸が3重量%含有するヒマワリ抽出物を使用したため、飲料中にクロロゲン酸は0.012重量%含まれる。

【0048】

【発明の効果】

本発明の血液流動性改善剤及び血行促進剤は、血液流動性及び血行を改善するので肩こり、頭痛、腰痛、むくみ、全身倦怠感、ストレス等の日常的な疲労、不調、血栓症の予防・治療に有用である。これらは安全性が高く、長期間経口摂取ができることから、医薬品だけでなく機能性食品、特定保健用食品等としても有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安全性が高く、長期間摂取できる血液流動性改善剤及び血行促進剤の提供。

【解決手段】 カフェイルキナ酸類又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする血液流動性改善剤及び血行促進剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-323623
受付番号	50201681784
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年11月 8日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年11月 7日

特願2002-323623

出願人履歴情報

識別番号

[000000918]

1. 変更年月日
[変更理由]

1990年 8月24日

新規登録

住 所
氏 名

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
花王株式会社